



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
DIPARTIMENTO DI SCIENZE
BIOMICHE E NEUROMOTORIE

neuro...PILLOLE

Notiziario sui farmaci neurologici *e non*
a cura del Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica

Numero 230
23 settembre 2021
Anno XXI

IN QUESTO NUMERO:

1. La **GESTIONE** delle **EPILESSIE MONOGENICHE** con **ESORDIO** in **ETÀ PEDIATRICA**: **VERSO** una **MEDICINA** di **PRECISIONE**
2. **COSTO-EFFICACIA** della **TERAPIA** con **AGONISTI DOPAMINERGICI** o **INIBITORI** delle **MAO-B** nei **PRIMI STADI** della **MALATTIA** di **PARKINSON**
3. **OTTAVO RAPPORTO** dell'**AGENZIA ITALIANA** del **FARMACO** sulla **SORVEGLIANZA** dei **VACCINI COVID-19**

1. La **GESTIONE** delle **EPILESSIE MONOGENICHE** con **ESORDIO** in **ETÀ PEDIATRICA**: **VERSO** una **MEDICINA** di **PRECISIONE**

Negli ultimi due decenni si è assistito ad un significativo incremento del numero di farmaci disponibili per il trattamento delle crisi (FAC) associate all'epilessia. Tuttavia più del 30% dei pazienti continuano a presentare crisi a fronte di un uso appropriato di FAC. Una proporzione significativa di questi pazienti è affetta da "encefalopatie epilettiche e dello sviluppo" (EES) ([Epilepsia 2017;58:512-21](#)), con esordio delle crisi in età pediatrica, associate a comorbidità neurologica e non solo. Nel corso degli ultimi dieci anni sono stati raggiunti notevoli risultati nella scoperta di mutazioni genetiche associate all'epilessia, favoriti dalle tecniche di sequenziamento di nuova generazione (NGS). Epilessie monogeniche sono state più spesso individuate tra le EES. Il termine **Medicina di Precisione** (MP) definisce l'adattamento del trattamento medico alle caratteristiche del paziente, in particolare mirato al meccanismo responsabile delle manifestazioni della malattia ([Epilepsy Res 2019;152:18-30](#)). In epilessia un'area importante della MP si è orientata verso le mutazioni genetiche individuate. E' ipotizzabile che i trattamenti possano avere efficacia non solo sulle crisi ma anche sulle comorbidità gravi che nelle EES condividono la stessa eziologia. Un recente lavoro ([Epilepsy Behav 2021 Apr 15:107961.doi:10.1016](#)) ha affrontato questo argomento cercando di definire gli scenari che si presentano nella MP delle epilessie monogeniche con esordio in età pediatrica. Abbiamo chiesto alla dottoressa **Margherita Santucci**, neuropsichiatra infantile, già ricercatrice del nostro Dipartimento, esperta nel campo delle epilessie, di recensire per noi questo lavoro.

La Redazione

La prognosi di alcune epilessie, in particolare delle sindromi che rientrano nelle EES, è spesso sfavorevole. Una possibile ragione è che i trattamenti attuali sono fondamentalmente sintomatici, e non agiscono sulla eziologia specifica che sottende la patologia. La scoperta di numerose mutazioni genetiche che causano epilessia ha portato al riconoscimento di meccanismi molecolari alla base delle manifestazioni cliniche. Verso questi dovrebbero essere indagati trattamenti specifici che contrastino le

conseguenze funzionali. Queste premesse introducono la descrizione delle opportunità offerte dalla MP in epilessie monogeniche con esordio nell'infanzia, trattate ed esemplificate in maniera originale delineando differenti possibili scenari.

Scenario 1. Selezione di FAC orientata al meccanismo patogenetico: scelta tra gli attuali FAC basata sulla specifica disfunzione molecolare causata dalla mutazione genetica, implicando la conoscenza se questa determina guadagno (GOF) o perdita di funzione (LOF). Fra gli esempi, **fenitoina**, **carbamazepina** (agenti bloccanti i canali del sodio) in EES da mutazioni GOF dei geni SCN8A e SCN2A (forma precoce); **retigabina** (attivatore *in vitro* dei canali del potassio) in EES da mutazione del gene KCNQ2.

Scenario 2. Sviluppo di nuovi farmaci mirati al difetto molecolare identificato dagli studi genetici e funzionali. Rientra in questo modello la terapia enzimatica sostitutiva a base di cerliponase alfa, utilizzata nella ceroidolipofusinosi di tipo 2, malattia metabolica rara da mutazione del gene TPP1, codificante per l'enzima lisosomiale TPP1 ([N Engl J Med 2018;378:1898-1907](#)). Altro esempio è lo sviluppo di molecole modulatorie selettive dei canali del sodio in epilessie da mutazioni geniche responsabili di GOF o LOF. Nella epilessia da mutazione del gene PCDH19, limitata alle femmine e associata a disabilità intellettiva, un possibile meccanismo patogenetico è la carenza del neurosteroido **allopregnonone**: uno studio pilota ha mostrato un effetto positivo del **ganaxolone**, un analogo dell'allopregnonone, in pazienti con carenza di quest'ultimo ([Epilepsia 2020;61:2340-61](#)).

Scenario 3. Trattamenti dietetici e costituenti alimentari per correggere specifici difetti metabolici. Un esempio è dato dalla **dieta chetogena** per la sindrome da deficit di Glut-1: la mutazione del gene SLC2A1 comporta deficit nel trasporto del glucosio attraverso la barriera emato-encefalica. La dieta chetogena fornisce corpi chetonici come fonte energetica alternativa. L'inizio precoce della dieta ha mostrato benefici sulla prognosi a lungo termine, sia per le crisi che per lo sviluppo intellettivo e i disturbi del movimento ([Neuropediatrics 2005;36:302-8](#)).

Scenario 4. Riproposta di farmaci originariamente approvati per altre indicazioni, selezionati per l'azione su specifici meccanismi patogenetici. L'esempio più emblematico è

rappresentato da **everolimus**, inibitore della via mTOR: in origine approvato per carcinoma renale, è ora autorizzato in Europa e negli USA per il trattamento delle crisi nella sclerosi tuberosa.

Nel complesso questo lavoro delinea l'emergere di trattamenti di precisione per EES, favoriti dalla progressione nella comprensione dei meccanismi molecolari. Tuttavia poche sono ancora le sindromi per cui esiste una MP efficace nel modificarne il decorso, per alcune vi sono dati a favore, per altre è troppo presto per dirlo, non essendovi dati evolutivi a lungo termine. Studi clinici adeguatamente disegnati, strumenti utili alla valutazione della risposta, la creazione di registri prospettici, la diagnosi precoce sono elementi necessari per lo sviluppo della MP, nella quale devono essere coinvolti in una collaborazione efficace clinici e ricercatori di base, industrie e mondo accademico, enti di vigilanza e associazioni. **A cura di Margherita Santucci**

2. COSTO-EFFICACIA della TERAPIA con AGONISTI DOPAMINERGICI o INIBITORI delle MAO-B nei PRIMI STADI della MALATTIA di PARKINSON

La levodopa (LD) rimane ancora oggi il cardine della terapia sintomatica della Malattia di Parkinson (MP). I vantaggi della LD in termini di efficacia, costi e sicurezza sono noti da tempo. Gli studi disponibili, in particolare lo studio **PD MED** (*Lancet* 2014;384:1196-1205) hanno contribuito a ridimensionare la "fobia della LD" (*NPJ Parkinsons Dis* 2018 Oct 2;4:31.[doi:10.1038/s41531-018-0067-z](https://doi.org/10.1038/s41531-018-0067-z)) che aveva indotto in passato molti clinici a ritardare il più possibile l'introduzione del farmaco in terapia, privilegiando l'utilizzo di altre classi terapeutiche, quali gli **agonisti dopaminergici (DA)** e gli **inibitori delle monoamminossidasi B (I-MAO-B)**, nel tentativo di procrastinare alcune delle complicanze del trattamento cronico con LD, quali fluttuazioni motorie giornaliere e movimenti indesiderati (vedi n° 157 di *neuro... Pillole*). Recentemente gli autori dello studio PD MED hanno ripreso in esame i dati a suo tempo raccolti con l'obiettivo di valutare il rapporto costo/efficacia del trattamento con DA o I-MAO-B vs LD e dei DA vs I-MAO-B in pazienti ai primi stadi di MP (*Mov Disord* 2021 May 7. [doi:10.1002/mds.28623](https://doi.org/10.1002/mds.28623). *Epub ahead of print*). In un periodo medio di osservazione di 4 anni è emerso che i pazienti randomizzati in aperto a ricevere LD in monoterapia presentavano valori più alti di QALY (Quality Adjusted Life Years), un parametro che combina la durata della vita con la qualità della stessa ($p < 0.01$) e costi inferiori di gestione della malattia (ospedalieri, domiciliari, sociali) ($p < 0.01$) rispetto ai pazienti randomizzati al trattamento con DA o I-MAO-B. Il confronto diretto fra i pazienti in terapia con DA vs I-MAO-B non ha evidenziato differenze in termini di QALY; tuttavia i costi di gestione della malattia sono risultati significativamente più bassi per i pazienti trattati con I-MAO-B, a causa dei costi più alti dei DA. Pur sottolineando i potenziali limiti dello studio (disegno in aperto, utilizzo di questionari autocompilati dai pazienti per la valutazione della qualità della vita e la raccolta di parte delle

informazioni relative ai costi di gestione della MP), gli autori concludono che il trattamento con LD è associato al miglior rapporto costo/efficacia in confronto sia ai DA, sia agli I-MAO-B. Nella scelta fra DA e I-MAO-B questi ultimi potrebbero essere preferiti, essendo caratterizzati da un'efficacia simile ai DA, ma a costi ridotti.

A cura di Manuela Contini

3. OTTAVO RAPPORTO dell'AGENZIA ITALIANA del FARMACO sulla SORVEGLIANZA dei VACCINI COVID-19

Il 10 settembre scorso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato l'ottavo Rapporto di Farmacovigilanza sui Vaccini COVID-19 (vedi n° 224 e 227 di *neuro... Pillole*). I dati raccolti e analizzati riguardano le segnalazioni di sospetta reazione avversa (RA) registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza tra il 27 dicembre 2020 e il 26 agosto 2021 per i quattro vaccini in uso nella campagna vaccinale in corso. Comirnaty® (Pfizer/BioNTech) è il vaccino attualmente più utilizzato (71%), seguito da Vaxzevria® (AstraZeneca) (16%), Spikevax® (Moderna Biotech) (11%) e Covid-19 Vaccine® (Janssen, Johnson & Johnson) (2%). In linea con i precedenti rapporti, la distribuzione delle segnalazioni per tipologia di vaccino ricalca quella delle somministrazioni: Comirnaty®, 67%, Vaxzevria®, 24%, Spikevax®, 8%, COVID-19 Vaccine®, 1%. Nel periodo considerato è stato registrato un tasso di RA di 119 ogni 100.000 dosi, di cui l'86,1% riferite a eventi non gravi, come dolore in sede di iniezione, febbre, astenia/stanchezza, dolori muscolari. Le segnalazioni gravi corrispondono al 13,8% del totale (tasso di segnalazione di 13 ogni 100.000 dosi). Indipendentemente dal vaccino, dalla dose e dalla tipologia di evento, la RA si è verificata nell'80% circa dei casi nella stessa giornata della vaccinazione o il giorno successivo e solo più raramente oltre le 48 ore. Per la fascia di età 12-19 anni, sono pervenute 838 segnalazioni di sospetta RA su un totale di 3.798.938 dosi somministrate (tasso di segnalazione di 22 ogni 100.000 dosi). La distribuzione per tipologia di RA non è risultata sostanzialmente diversa da quella osservata per tutte le altre classi di età. **Per saperne di più:** https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1315190/Rapporto_sorveglianza_vaccini_COVID-19_8.pdf.

Copyright AIFA ©

A cura di Manuela Contini

neuro... Pillole

Periodico mensile d'informazione sui farmaci del Dipartimento di Scienze Biomediche e NeuroMotorie, Alma Mater Studiorum-Università di Bologna
c/o Ospedale Bellaria - Via Altura 3, 40139 Bologna

Proprietà Dipartimento di Scienze Biomediche e NeuroMotorie, Alma Mater Studiorum-Università di Bologna

Direttore responsabile Manuela Contini

Redazione Manuela Contini, Giovanna Lopane

Segreteria di redazione Antonella Ferretti

c/o Laboratorio di Neurofarmacologia Clinica,

Dipartimento di Scienze Biomediche e NeuroMotorie, Università di Bologna e

IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

Via Altura 1/8- 40139 Bologna - Tel. 0514966750; Fax 0514966208

E-mail: dsn.farmaco@unibo.it

<https://dibinem.unibo.it/>

Stampa in proprio

Registrazione del Tribunale di Bologna, n. 7673 dello 06/06/06